

Suprimun® Mycophenolate de Mofetilo

250 mg. Cápsulas duras.
500 mg. Comprimidos recubiertos.

Vía oral. venta bajo receta.

INDUSTRIA URUGUAYA

iclos

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura de Suprimun® 250 mg contiene: Mycophenolate de mofetilo 250 mg; Excipientes: Almidón de maíz pregalatinizado, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearato de magnesio.

Cada comprimido recubierto de Suprimun® 500 mg contiene: Mycophenolate de mofetilo 500 mg; Excipientes: Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Povidona K30, Estearato de magnesio, Opadry II Blanco.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunosupresor selectivo.

Clasificación ATC: L04AA06

INDICACIONES

Suprimun®, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, está indicado para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes adultos, niños y adolescentes de 2 a 18 años trasplantados con riñones, corazón o hígado alogénicos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Mycophenolate de mofetilo (MMF) es el éster 2-morfolinotílico del MPA (ácido mycovenolíco). MPA es un inhibidor reversible, potente, selectivo y no competitivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), y por lo tanto inhibe la síntesis de *novo* del nucleótido guanosina sin incorporarse al ADN. Dado que los linfocitos B y T son fundamentalmente dependientes para su proliferación de la síntesis de *novo* de purinas, mientras que otros tipos de células pueden utilizar mecanismos de recuperación de purinas, el MPA tiene efectos citostáticos más potentes sobre los linfocitos que en otras células.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración oral, MMF tiene una rápida y amplia absorción; a continuación se transforma en MPA, su metabolito activo, en un proceso de metabolización presistémica completa.

La actividad inmunosupresora de MMF está correlacionada con la concentración del MPA, según ha quedado demostrado por la supresión del rechazo agudo a continuación del trasplante renal. La biodisponibilidad media de MMF por vía oral comparado con el MPA intravenoso (basado en el área bajo la curva ABC del MPA) es del 94%. Los alimentos no tuvieron ningún efecto sobre el alcance de la absorción (ABC del MPA) de MMF cuando se administró a dosis de 1,5 g, dos veces por día, a pacientes con trasplantes renales. Sin embargo, la C_{max} del MPA disminuyó un 40% en presencia de alimentos. MMF no es detectable sistemáticamente en el plasma tras su administración oral.

Distribución

Como consecuencia de la recirculación enterohepática, se suelen observar aumentos secundarios de la concentración plasmática de MPA después de aproximadamente 6-12 horas de la administración. Con la coadministración de colestiramina (4 g tres veces al día), se produce una reducción del ABC del MPA del orden del 40%, lo que es indicativo de una recirculación enterohepática importante. El MPA, a concentraciones clínicamente relevantes, se une a la albúmina plasmática en un 97%.

Metabolismo

El MPA se metaboliza principalmente por la glucuroniltransferasa (isomero UGT1A9), para formar el glucurónido fenólico inactivo del MPA (MPAG). *In vivo*, el MPAG se transforma de nuevo en MPA libre mediante la recirculación enterohepática. También se forma secundariamente aciglucurónido (AcMPAG). El AcMPAG tiene actividad farmacológica y se sospecha que es responsable de alguno de los efectos adversos de MMF (diarrea, leucopenia).

Excreción

Cantidades despreciables de la droga se excretan como MPA en la orina (< 1% de la dosis). MMF radiomarcado administrado oralmente es recuperado totalmente: 93% en orina y 6% en heces. La mayor parte de la dosis administrada (alrededor del 87%) se excreta en orina como MPAG.

A concentraciones clínicas habituales, el MPA y el MPAG no se eliminan por hemodialisis.

Sin embargo, a elevadas concentraciones plasmáticas de MPAG (> 100 mcg/ml), pequeñas cantidades de MPAG se eliminan.

Los secuestradores de ácidos biliares, tales como la colestiramina, reducen el ABC de MPA por interferencia de la circulación enterohepática del medicamento (ver SOBREDOSIFICACIÓN).

La disposición del MPA depende de varios transportadores. Los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATPs) y la proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2) están involucrados en la disposición del MPA; las isoformas OATP, MRP2 y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) son transportadores asociados con la excreción biliar de glucurónidos. La proteína 1 resistente a múltiples fármacos (MDR1) también es capaz de transportar MPA, pero su contribución parece estar limitada al proceso de absorción. En el riñón, el MPA y sus metabolitos interactúan potenteamente con los transportadores renales de aniones orgánicos.

En el período posttrasplante temprano (< 40 días posteriores al trasplante), los pacientes sometidos a trasplante renal, cardíaco y hepático tienen unos valores medios del ABC del MPA aproximadamente un 30% más bajo y una C_{max} aproximadamente un 40% más baja que en el período posttrasplante tardío (3 a 6 meses posteriores al trasplante).

POBLACIONES ESPECIALES

Insuficiencia renal

En un ensayo a dosis única (6 individuos/grupo), se observó que para los individuos con insuficiencia renal crónica grave (filtración glomerular < 25 ml/min/1,73 m²), el valor medio del ABC para el MPA plasmático fue de un 28-75% superior que para individuos sanos normales o en pacientes con menor deterioro renal. Sin embargo, el valor medio del ABC del MPA tras una dosis única en los sujetos con insuficiencia renal grave, fue 3-6 veces superior al presentado en los pacientes con deterioro renal leve o en los voluntarios sanos, lo que concuerda con la eliminación renal conocida del MPAG. No se ha estudiado la administración de dosis múltiples de MMF en pacientes con insuficiencia renal crónica grave. No existen datos sobre los pacientes sometidos a trasplante cardíaco o hepático con insuficiencia renal crónica grave.

Retraso de la función renal del injerto

En pacientes con retraso funcional del riñón trasplantado, el valor medio del ABC (0-12) del MPA fue comparable al observado en los pacientes sin retraso funcional posttrasplante. Asimismo, el valor medio del ABC (0-12) del MPAG fue 2-3 veces superior al de los pacientes trasplantados sin retraso de la función del órgano. Puede darse un aumento transitorio de la fracción libre y la concentración en plasma del MPA en pacientes con retraso de la función renal del injerto. No se considera necesario realizar un ajuste de la dosis de MMF.

Insuficiencia hepática

En voluntarios con cirrosis alcohólica se comprobó que los procesos de glucuronidación hepática del MPA estaban relativamente poco afectados por la enfermedad del parénquima hepático. Los efectos de la hepatopatía en este proceso dependen probablemente de la enfermedad concreta de que se trate. Sin embargo, una hepatopatía con predominio de la afectación biliar, como la cirrosis biliar primaria, puede tener un efecto diferente.

Población Pediátrica

Se han evaluado los resultados farmacocinéticos de 49 pacientes pediátricos con trasplante renal (entre 2 y 18 años), tratados dos veces al día con 600 mg/m² de MMF administrado por vía oral. Con esta dosis se alcanzaron valores del ABC del MPA similares a los observados en pacientes adultos con trasplante renal, tratados con 1 g de MPA dos veces al día, en los períodos posttrasplante inicial y tardío. Los valores del ABC del MPA en todos los grupos de edad fueron similares en los períodos posttrasplante inicial y tardío.

Pacientes de edad avanzada

No se ha evaluado formalmente el comportamiento farmacocinético de MMF en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Pacientes que toman anticonceptivos orales

La farmacocinética de los anticonceptivos orales no se vio afectada por la administración conjunta con MMF (ver PRECAUCIONES-Interacción con otros medicamentos). En un ensayo realizado en 18 mujeres (que no utilizaban otro inmunosupresor), durante 3 ciclos menstruales consecutivos, en el que se administraban conjuntamente MMF (1 g, dos veces al día) y anticonceptivos orales combinados, que contenían etilestradiol (de 0,02 mg a 0,04 mg) y levonorgestrel (de 0,05 mg a 0,15 mg), desogestrel (0,15 mg) o gestodeno (de 0,05 mg a 0,10 mg), no se puso de manifiesto una influencia clínicamente relevante de MMF sobre la capacidad de los anticonceptivos orales para suprimir la ovulación. Los niveles séricos de LH, FSH y progesterona no se vieron afectados significativamente.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Suprimun® debe ser iniciado y mantenido por especialistas debidamente calificados en trasplantes.

Posología

Uso en trasplante renal

Adultos

El inicio de la administración de Suprimun® por vía oral se debe realizar en las 72 horas siguientes al trasplante. Se recomienda una dosis de 1 g administrada por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total= 2 g) en pacientes sometidos a trasplante renal.

Población pediátrica de 2 a 18 años

La dosis recomendada de Suprimun® es de 600 mg/m², administrada dos veces al día por vía oral (hasta un máximo de 2 g diarios).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g). Debido a que algunas reacciones adversas ocurren con una mayor frecuencia en este grupo de edad (ver REACCIONES ADVERSAS), en comparación con los adultos, es posible que sea necesario una reducción de la dosis temporal o la interrupción del tratamiento; esto deberá tener en cuenta factores clínicos relevantes incluyendo la gravedad del evento.

Población pediátrica < 2 años

Los datos de seguridad y eficacia en niños menores de 2 años son limitados. Estos son insuficientes para realizar una recomendación posológica y por consiguiente, no se recomienda su uso en este grupo de edad.

Uso en trasplante cardíaco

Adultos

El inicio de la administración de Suprimun® por vía oral se debe realizar en los 5 días siguientes al trasplante. La dosis recomendada por vía oral 2 veces al día (dosis diaria total= 3 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dosis de Suprimun® cápsulas de 750 mg dos veces al día (dosis diaria total = 1,5 g). Pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m² deben recibir Suprimun® cápsulas a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® comprimidos recubiertos se deben prescribir únicamente a pacientes con una superficie corporal mayor de 1,5 m², deben recibir Suprimun® comprimidos a una dosis de 1 g dos veces al día (dosis diaria total = 2 g).

Suprimun® cápsulas sólo se debe prescribir a pacientes con una superficie corporal de por lo menos 1,25 m². Pacientes con una superficie corporal de 1,25 a 1,5 m² deben recibir una dos

